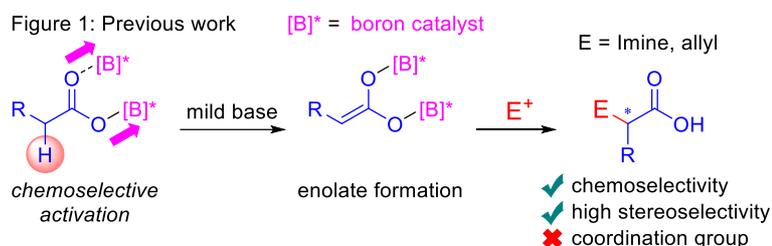


審査の結果の要旨

氏名 藤田 大樹

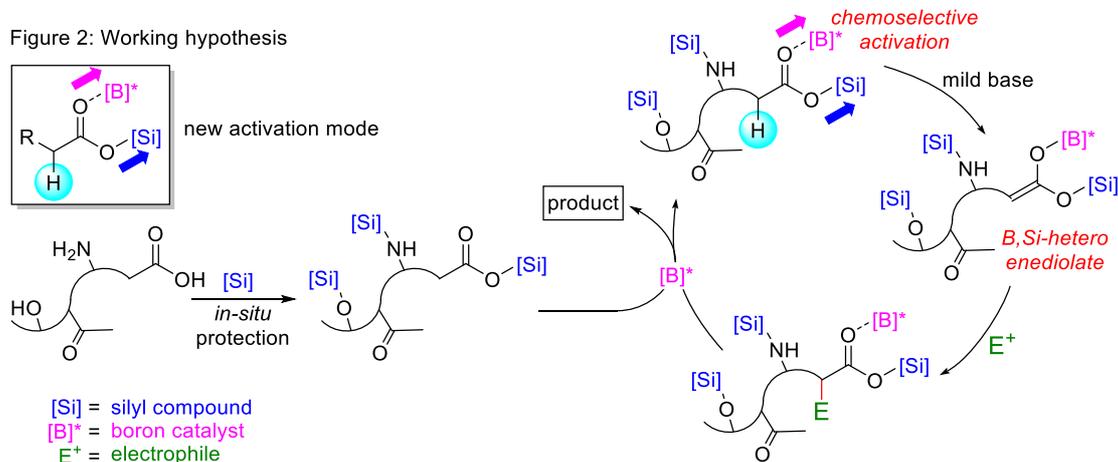
藤田大樹は、「ケイ素 traceless 保護によるカルボン酸選択的触媒的不斉アルドール反応」というタイトルで、以下の研究を行った。

【研究背景・目的】カルボン酸は医薬品や天然物を初めとする生物活性物質中に幅広く存在する重要な官能基である。従って多官能基存在下、カルボン酸部位を温和な条件で化学選択的に誘導



体化することが出来れば、複雑化合物の後期誘導体化が可能となり新規医薬品創出プロセスに貢献し得る。特に、ホウ素化合物はカルボン酸を化学選択的に活性化し、温和な DBU 塩基性条件下エノラート形成できるが、同じく生物活性物質に頻出する水酸基やアミノ基といった強い配位性官能基存在下においては、ルイス酸性の高いホウ素原子と配位性官能基が不可逆的に結合し、安定な不活性中間体を形成するため基質や反応に適用限界があった(図 1)。特に、不斉アルドール反応は官能基密集型の骨格を容易に構築できるため汎用されるが、生成物に含まれる水酸基のためにこれまでは触媒的な活性化が困難であり不斉反応自体も殆ど例がない。

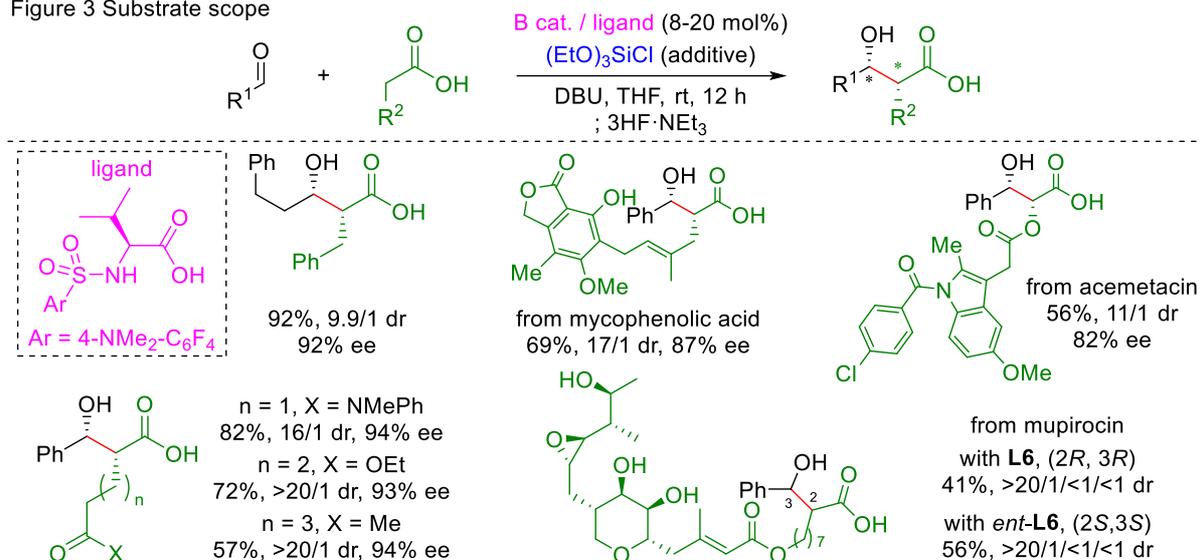
【方法・結果】藤田はケイ素 traceless 保護とホウ素触媒による協奏的な反応系を考案した(図 2)。本系では、電子求引的なケイ素化合物は系内で保護基として働くと同時に、カルボン酸をケイ素エステルとして活性化し得る。即ち、複雑基質中のカルボン酸及び高配位性官能基を *in-situ* に全てケイ素保護した後、ホウ素触媒を用いることで触媒が不活化されることなくカルボン酸ケイ素エステル選択的にエノラート形成が可能となると想定した。以上の作業仮説に基づき、ベンズアルデヒド、プロピオン酸をモデル基質として種々の条件検討を行った結果、ケイ素化合物あるいはホウ素触媒のいずれを欠いても反応は殆ど進行しなかったが、ケイ素化合物として電子求引性を有するトリエトキシクロロシラン($(EtO)_3SiCl$)を用いた場合、高い収率及びジアステレオ選択性で反応が進行することを見出した。更に、新規に合成したバリン誘導体(4-NMe₂-C₆F₄-SO₂-



L-Val)を配位子として用いることで、高いエナンチオ選択性とジアステレオ選択性を発現させることに成功した。

本手法はカルボン酸より酸性度の高い α プロトンを持つケトンやエステル、アミドを有する基質やエノール化容易な脂肪族アルデヒドも求電子剤として適用可能であり、いずれも高立体選択的に反応が進行し高い官能基許容性を示した。また本反応は、免疫抑制効果を有するミコフェノール酸や抗炎症薬アセメタシン、抗生物質のムピロシンなどを初めとする多官能基性の複雑基質に対しても本アルドール反応は進行し、本手法が立体選択的な後期誘導体化に応用可能であることを示した(Figure 3)。

Figure 3 Substrate scope



また、ケイ素エステル中間体のホウ素触媒による活性化を利用する本手法は上述の通り単にケイ素が traceless 保護基として働いているだけでなく、カルボン酸の活性化にも寄与しており実際、本手法を既報の Mannich 型反応及びアリル化反応に適用したところ、ホウ素触媒のみを用いた場合に比べ本手法は高い活性を示したほか、アルドール反応と同様に複雑基質の変換が可能になることを明らかにした。

続いて反応機構に関する知見を得るべくキラルホウ素触媒と生成物の光学純度の関係性を調べた。アルドール反応においては両者に一次の比例関係がある一方、ホウ素触媒のみでも反応が進行する Mannich 型反応においてはホウ素のみを用いている従来の手法では非線形効果が観測されたのに対して、ケイ素を添加剤として用いる本手法では線形関係があることを明らかにした。これらの結果は、ケイ素化合物を用いることで反応機構が変化し、ケイ素ホウ素ヘテロエンジオラート種を経由するようになるという想定反応機構と矛盾しない。更に、この中間体を含む一連の詳細な反応機構は DFT 計算を用いた反応解析によって裏付けられている。

以上の業績は、医薬品を初めとする複雑化合物の立体選択的な後期誘導体化に大きく貢献するものであり、博士(薬科学)の学位論文として合格と認められる。